

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



"EXPRESIÓN DEL MARCADOR DE GATA 3 Y SOX 10 PARA IDENTIFICAR  
METÁSTASIS DE CARCINOMAS TRIPLES NEGATIVOS DE GLÁNDULA  
MAMARIA"

POR:

DRA.BÁRBARASÁENZ IBARRA

COMO REQUISITO PARA OBTENER  
EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA  
PATOLÓGICA

FEBRERO 2018

2.

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Hospital universitario

"Dr. José Eleuterio González"



Servicio de anatomía patológica y citología

Tesis como requisito para del grado de especialista en anatomía patológica

"EXPRESIÓN DEL MARCADOR DE GATA 3 Y SOX 10 PARA IDENTIFICAR METÁSTASIS DE CARCINOMAS TRIPLES NEGATIVOS DE GLÁNDULA MAMARIA"

PRESENTADO POR:

  
DRA. BÀRBARA SÀENZ IBARRA

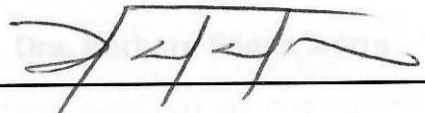
  
DIRECTOR DE TESIS  
DRA. NATALIA VILCHES CISNEROS

4.

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. MED. RAQUEL GARZA GUAJARDO**

**Aprobación de la tesis:**

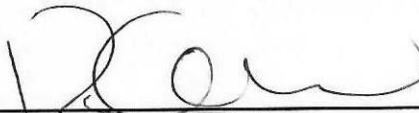


**Dra. Natalia Vilches Cisneros**

**Director de tesis**

**Dra. Med. Raquel Garza Guajardo**

**Co-director de tesis**



**Dra. Natalia Vilches Cisneros**

**Coordinador de enseñanza**



**Dr. Med. Oralia Barboza Quintana**

**Jefe del servicio de anatomía patológica y Citopatología**



**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martinez**

**Subdirector de estudios de posgrado**

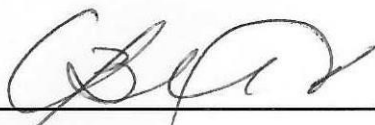
5.

**"EXPRESIÓN DEL MARCADOR DE GATA 3 Y SOX 10 PARA IDENTIFICAR  
METÁSTASIS DE CARCINOMAS TRIPLES NEGATIVOS DE GLÁNDULA MAMARIA"**

**Presentado por  
Dra. Bárbara Sáenz Ibarra**

**Este trabajo se realizó en el servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del  
hospital universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección de la Dra.  
Natalia Viclhes Cisneros y la codirección de la Dra. Med. Raquel Garza Guajardo**

Este trabajo se realizó en el servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del hospital universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección de la Dra. Natalia Viclhes Cisneros y la codirección de la Dra. Med. Raquel Garza Guajardo. Agradezco a mis profesores del servicio de Anatomía Patológica y Citopatología por haberme guiado y haber brindado las bases del conocimiento de esta disciplina, al Dr. José Ángel Cecilia Patrón, al Dr. Álvaro Badurina, la Dra. Natalia Viclhes Cisneros, al Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez, a la Dra. Ivett Miranda Maldonado, a la Dra. Gabriela Alarcón Galván y al Dr. Franco Márquez.



---

**Dr. med. Oralia Barboza Quintana**

**Jefe del servicio de Anatomía Patológica y Citopatología**

## **Agradecimientos:**

A la Dra. Oralia Barboza Quintana y a la Dra. Raquel Garza Guajardo, ambas son un gran apoyo para mi persona y me han impulsado cada año de mi residencia. Siempre me han brindado su confianza, cariño y respeto. Parte de mis aspiraciones son gracias a lo que ambas han logrado.

A mis padres Alicia e Isidro y hermanas (Alicia, Carolina y Lucero) por guiar mi formación como ser humano, por su amor, guía, regaños, confianza y valores inculcados que me convirtieron en lo que hoy soy y en lo que sueño conseguir.

A mi novio, Jesus Alberto Cárdenas de la Garza, que sin su guía y aliento y regaños, no concretaría cada uno de mis planes.

A la Dra. Gabriela Sofía Gómez por su participación por todo su cariño y apoyo incondicional.

A mis compañeros residentes; Melissa, Karla, Eric, Adriana, Lucia, Eduardo, Rodolfo, Hersilia, Eirali, Elizabeth, Arturo, Mauricio, Melissa y Daniel con quienes compartí esta gran etapa, gracias por su amistad, cariño y confianza, por ser parte de este periodo de formación que recorrimos juntos.

A todos mis profesores del servicio de Anatomía patológica y Citopatología, quienes me guiaron y me brindaron las bases del conocimiento de la anatomía patológica, al Dr. Luis Ángel Ceceñas Falcón, el Dr. Álvaro Barbosa Quintana, la Dra. Natalia Vilches Cisneros, al Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez, a la Dra. Ivett Miranda Maldonado, a la Dra. Gabriela Alarcón Galván y Rodolfo Franco Marquez.

Capítulo 1	
1. RESUMEN .....	Pg-9-10
Capítulo 11	
2. MARCO TEORICO .....	Pg-11
Capítulo 111	
3. JUSTIFICACIÓN .....	Pg-23
Capitulo IV	
4. HIPOTESIS .....	Pg-24
Capítulo V	
5. OBJETIVOS .....	Pg-25
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y METODOS .....	Pg-26
Capítulo VII	
7. RESULTADOS .....	Pg-31
Capítulo VIII	
8. DISCUSION .....	Pg-36
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN .....	Pg-38
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFIA .....	Pg-39
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	Pg-42

## INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. DISTRIBUCIÓN DE TUMORES MALIGNOS EN LA POBLACIÓN POR GÉNERO.....	12
2. ETAPAS CLÍNICAS DEL CARCINOMA DE GLÁNDULA MAMARIA.....	14
3. VARIANTES HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMAS DE MAMA.....	16
4. SISTEMA DE NOTTINGHAM .....	17
5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA DE MAMA. ....	20
6. ESQUEMA DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO .....	28
7. TABLA DE EDAD DE LAS PACIENTES .....	31
8. TABLA DE COMPARACIÓN DE GATA 3 EN TEJIDO TUMORAL Y SU RESPECTIVA METÁSTASIS .....	32
9. TABLA DE COMPARACIÓN DE SOX10 EN TEJIDO TUMORAL Y SU RESPECTIVAS METÁSTASIS .....	33
10. TABLA DE COMPARACIÓN DE GATA3 Y SOX 10 EN TEJIDO TUMORAL PRIMARIO .....	34
11. TABLA DE COMPARACIÓN DE GATA 3 Y SOX 10 EN TEJIDO TUMORAL METASTÁSICO .....	35

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ER:** RECEPTORES DE ESTRÓGENO

**PR:** RECEPTORES DE PROGESTERONA

**CMTN:** CARCINOMAS DE MAMA TRIPLE NEGATIVOS

**IHQ:** INMUNOHISTOQUÍMICA

**CK 5/6:** CITOQUERATINA 5/6

**GCDFP-15:** GROSS CYSTIC DISEASE FLUID PROTEIN 15

**HER 2/NEU:** RECEPTOR 2 DEL CRECIMIENTO EPITELIAL HUMANO **RA:**  
RECEPTORES DE ANDRÓGENOS

**OMS:** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD



## Capítulo 1

### 1.- RESUMEN

Bárbara Sáenz Ibarra.

Fecha de graduación: Febrero 2018

**Universidad Autónoma de Nuevo León.**

**Facultad de Medicina.**

#### **Título del estudio:**

"EXPRESIÓN DEL MARCADOR DE GATA 3 Y SOX 10 PARA IDENTIFICAR METÁSTASIS DE CARCINOMAS TRIPLES NEGATIVOS DE GLÁNDULA MAMARIA"

#### **Número de páginas:**

**Requisito para obtener el grado de especialista en anatomía patológica.**

#### **Área de estudio: Anatomía Patológica.**

**Propósito y método de estudio:** Parte de nuestro estudio es determinar la utilidad diagnóstica de los marcadores GATA-3 y SOX-10 en los carcinomas triples negativos metastásicos de la glándula mamaria. Es un estudio observacional, retrospectivo y comparativo. Se revisaron los archivos del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en el **sistema electrónico Pathox** y se recabaron todas las biopsias de tejido mamario neoplásico metastásico triple negativo del periodo comprendido del **01/01/2013 al 30/06/2017**. Se recopilaron un total de 55 casos con pacientes que presentaban cáncer primario de glándula mamaria con inmunofenotipo triple negativo ( RE-,PR-,HER2-). Se eliminaron 3 casos por pérdida del tejido debido a su escasez durante la realización de la Inmunohistoquímica. El 100% de los pacientes fueron del sexo femenino.

#### **Contribuciones y conclusiones:**

Se encontró que la expresión de GATA3 y SOX 10, se mantiene en los tumores primarios e incluso en metástasis de cánceres triple negativos en los que se pierde la expresión de ER, lo que sugiere que al menos en algunos carcinomas de mama, la expresión de GATA3 se disocia de la expresión y señalización de ER. Esto con una P de 0.00 en una tabla de chi cuadrada en la expresión del marcador de GATA 3 y SOX 10 cada uno con tejido tumoral en el tumor primario y en su expresión de

su respectiva metástasis. Sin embargo, no hubo una P significativa para establecer cuál de los dos marcadores es superior sobre el otro.

Tanto GATA3 como SOX 10 pueden ser particularmente útiles como marcadores para apoyar el diagnóstico de carcinoma de mama en la evaluación de una metástasis de origen primario desconocido.

Por medio de este estudio, la población mexicana con carcinoma de glándula mamaria con inmunofenotipo triple negativo se puede ver ampliamente beneficiada.

## **Capítulo II**

### **2.-Marco teórico.**

#### **Introducción:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera al cáncer de mama como uno de los padecimientos predominantes a nivel mundial. Este tipo de neoplasia es la más frecuente en mujeres en México, representando un problema importante ya que su mortalidad es alta. Se estima una prevalencia de 20,444 casos y una incidencia de 35.4 casos/ 100,000 mujeres. <sup>1</sup>

En 2013, el cáncer de mama (29.5%) y de órganos digestivos (25% )respectivamente en mujeres y hombres ~20 años fueron las principales causas de morbilidad hospitalaria por neoplasias. <sup>2</sup>

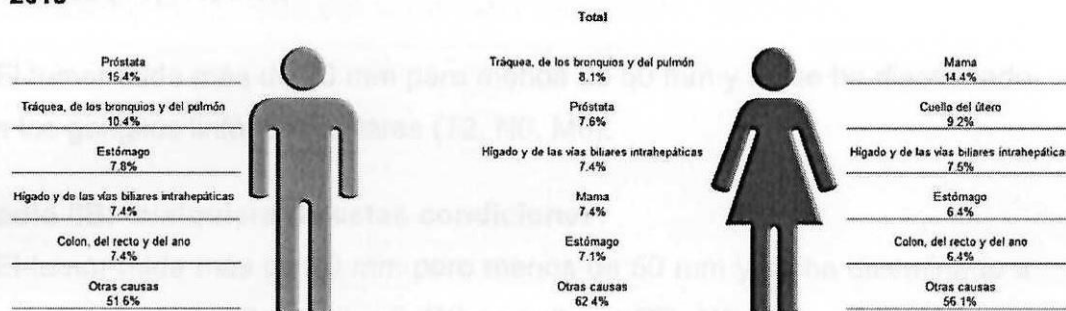
Anualmente:

- Se realizan 60 mil estudios
- Se registran 1017 nuevos casos
- La tasa de mortalidad es de 25. 7 por cada 100 mil mujeres >25 años, contra 17 .2 de la media nacional

A continuación, se muestra una tabla, recuperada de la página oficial de la INEGI, en donde se menciona la distribución de los principales cánceres que se presenta por género, y se logra apreciar que, en las mujeres, el carcinoma de mama, sigue siendo por desgracia el número uno. (Figura 1)

**Figura 1: Distribución de tumores malignos en la población por género**

**Distribución porcentual de la población fallecida a causa de tumores malignos por sexo según tipo de tumor 2015**



Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad 2015. Consulta interactiva de datos.

Cuando se logra detectar en un paciente carcinoma de glándula mamaria, es importante para el clínico o el médico encargado de la paciente establecer la etapa en la que se encuentra el tumor en la paciente. Cuando los criterios del tamaño del tumor, el número de ganglios linfáticos involucrados con la presencia de células tumorales o su ausencia y la existencia o no de metástasis, es posible establecer una etapa clínica y asignar un estadio. Los estadios I y IIA se refieren comúnmente como estadio temprano y estadio III a estadio III como localmente avanzado.<sup>3,4</sup>

A continuación se presentan la definición de cada estadio de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud :

**Estadio 0:** el estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, NO, M0).

**Estadio IA:** el tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, NO, M0).

**Estadio IB:** el cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1 mic, M0).

**Estadio IIA: cualquiera de estas condiciones:**

- No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, aunque no a zonas distantes del cuerpo (TO, **N1**, MO).
- El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, MO).
- El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, NO, MO).

**Estadio 11B: cualquiera de estas condiciones:**

- El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, MO).
- El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, NO, MO).

**Estadio IIIA:** un cáncer de cualquier tamaño que se haya diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo (TO, T1, T2 o T3, N2, MO). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos (T3, N1, MO).

**Estadio 111B:** el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama\_(en inglés). Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; NO, N1 o N2; MO). **Estadio IIIC:** tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, pero se ha diseminado a 1 O o más ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos del grupo N3 (cualquier T, N3, MO).

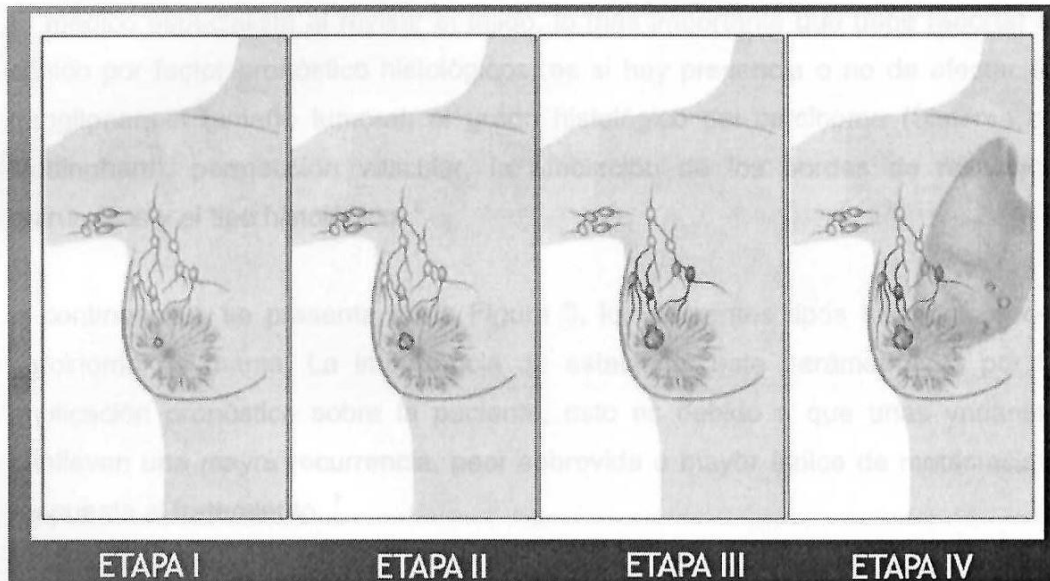
**Estadio IV (metastásico):** el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1 ). Se observa

# 9.

diseminación del cáncer metastásico al momento del primer diagnóstico de cáncer en alrededor del 5 % al 6 % de los casos

**Recurrente:** el cáncer recurrente es el cáncer que reaparece después del tratamiento y puede describirse como local, regional o distante.

**Figura 2.-Etapas clínicas del carcinoma de glándula mamaria**



Por desgracia, la etapa clínica en la que se encuentra el carcinoma de mama, es decepcionante. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1 %; no clasificables, 16.1 %. Como lo muestra la Figura 2, las etapas avanzadas requieren tratamientos más radicales y con más morbilidades para las pacientes.<sup>4</sup>

## **Clasificación Histológica del Cáncer de Mama (OMS)**

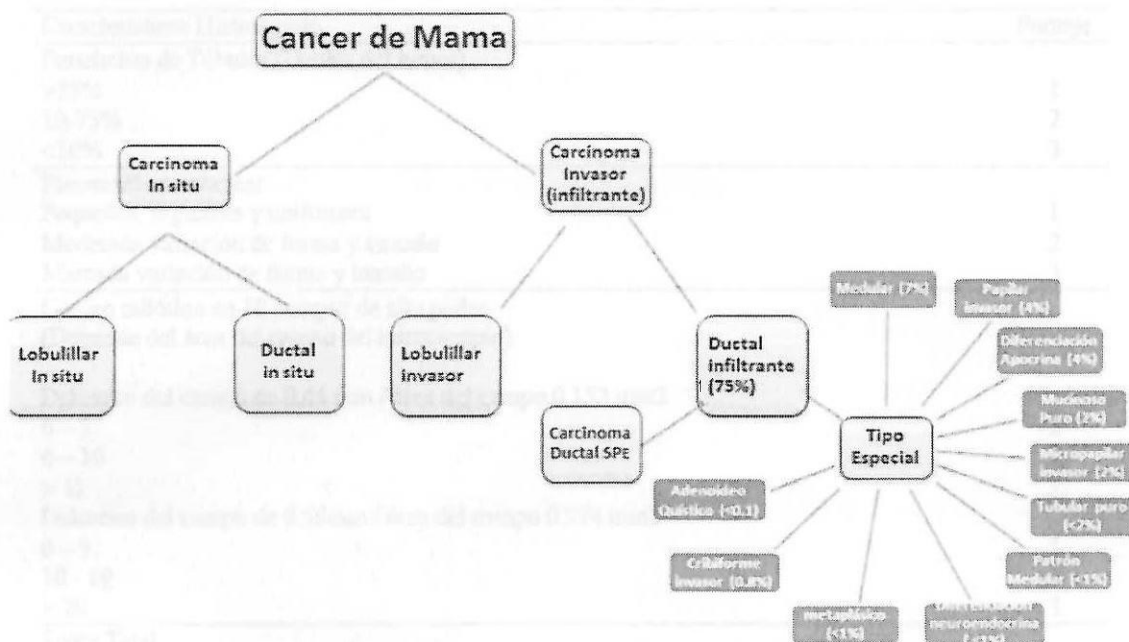
En la mayor parte de los tipos de cáncer, una biopsia es la única manera segura para que el médico determine si una zona determinada del cuerpo tiene cáncer.

Durante la biopsia, el médico toma una pequeña muestra de tejido para hacerle pruebas en un laboratorio. El tipo de biopsia que llega al anatomopatólogo podría corresponder a las biopsias por aspiración con aguja fina, con aguja profunda, una biopsia quirúrgica, una guiada por imagen, biopsia de un ganglio linfático sospechosos (también denominado centinela) o bien puede llegar de entrada la resección del tumor como una mastectomía, ya sea radical, radical modificada o sólo la tumorectomía.<sup>5</sup>

El médico especialista al revisar el tejido, lo más importante que debe reportar al clínico por factor pronóstico histológicos, es si hay presencia o no de afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el grado histológico del carcinoma (Sistema de Nottingham), permeación vascular, la afectación de los bordes de resección quirúrgicos y el tipo histológico.<sup>6</sup>

A continuación, se presenta en la Figura 3, los diferentes tipos histológicos del carcinoma de mama. La importancia de establecer este parámetro, es por la implicación pronóstica sobre la paciente, esto es debido a que unas variantes conllevan una mayor recurrencia, peor sobrevida o mayor índice de metástasis y respuesta al tratamiento.<sup>7</sup>

**Figura 3: Variantes histológicas del carcinoma de mama**



10.

### Graduación del cáncer de mama

A nivel histológico, una vez que se logra identificar las células tumorales, es necesario realizar la graduación de acuerdo a sus características morfológicas, esto se hace con tablas ya establecidas, aceptadas y comprobadas como es el sistema de Nottingham. En la figura 4, que se presenta posteriormente se describen los parámetros que se evalúan en las células tumorales. Esta escala ayuda a establecer que tanto se parecen las células invasivas al tejido mamario normal, y así se logra establecer si el tumor es bien, moderado o mal diferenciado. <sup>8</sup>



**Figura 4.- Sistema de Nottingham**

Características Histológicas	Puntaje
Formación de Túbulos (Dentro del tumor)	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Pequeños, regulares y uniformes	1
Moderada variación de forma y tamaño	2
Marcada variación de forma y tamaño	3
Conteo mitótico en 10 campos de alto poder (Depende del área del campo del microscopio)	
Diámetro del campo de 0.44 mm / área del campo 0.152 mm <sup>2</sup>	
0 – 5	1
6 – 10	2
> 11	3
Diámetro del campo de 0.59mm / área del campo 0.274 mm <sup>2</sup>	
0 – 9	1
10 - 19	2
> 20	3
Score Total	
3 - 5: Grado I, Bien diferenciado	
6 – 7: Grado II, Moderadamente diferenciado	
8 – 9: Grado III, Mal diferenciado	

### **Graduación Biológica y Molecular del carcinoma de mama**

El cancer de mama es una entidad heterogénea y las opciones de tratamiento actuales están individualizadas a la determinación del comportamiento biológico del tumor. Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo.

Actualmente, la clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos.<sup>9</sup>

A pesar de los estudios genómicos, proteínicos y otros estudios diagnósticos, la expresión del receptor de estrógenos por inmunohistoquímica sigue siendo el método más eficaz para determinar el pronóstico y la respuesta a la terapia.<sup>10</sup>

A cada tejido tumoral se recomienda para el tratamiento adecuado de las pacientes, los siguientes marcadores que son considerados de pronóstico y terapéuticos por inmunohistoquímica (IHQ) y estos incluyen <sup>10</sup>:

- Receptor de estrógeno (RE)
- Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epitelial Humano (HER2/neu)
- Ki-67
- Receptor de Progesterona (RP)
- P53
- Receptores de Andrógenos (RA)

Cuando el carcinoma de glándula mamaria metastatiza frecuentemente es positivo para:

- ER
- PR
- AR
- Citoqueratina
- GATA-3
- Mamoglobina
- Gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15)
- Antígeno Carcinoembrionario

De acuerdo al resultado de la tinción por inmunohistoquímica del tejido para Receptores de Estrógeno, Progesterona, Ki 67 y Her 2 Neu, se pueden clasificar de forma molecular los carcinomas como: luminal A y luminal B, HER2-positivo, basal y similar a la mama normal. En la figura 5 se presenta un resumen de cada subtipo. <sup>11</sup>

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular, de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos, estos

tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>12</sup>

El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo.<sup>13</sup>

El subtipo basal o triple negativo, se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA 1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.<sup>14</sup>

El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales.<sup>15</sup>

**Figura 5.- Clasificación molecular del carcinoma de mama**

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
LuminalA	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu{-}	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico.</li> <li>• Bajo grado histológico. Respuesta hormonal.</li> <li>• Asociado a incremento de edad.</li> </ul>
LuminalB	RE (+) y/o RP {+}; HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar al Subtipo Luminal A.</li> <li>• Peor resultado que el Subtipo luminal A.</li> <li>• Más frecuentemente HE (+)/RP {-}.</li> </ul>
Basal	RE{-} RP{-}; HER2/neu {-} CK. 5/6 (+) y/o EGFR{+}	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico e índice mitótico.</li> <li>• Riesgo en edades menores (&lt;40 años).</li> <li>• Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.</li> </ul>
HER2/neu (+); RE{-}	RE{-}; RP{-}; HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos común. Subtipo altamente agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico.</li> <li>• Riesgo en mujeres &lt;40 años, mayor que el subtipo Luminal</li> <li>• La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo.</li> <li>• Resultado mejorado <b>por</b> HER2/neu {+}.</li> </ul>

Ya adentrandonos a los cánceres de mama triple negativos o basales que son nuestro grupo de estudio, se caracterizan por la falta de receptores de estrógenos, receptor de progesterona, y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2); los cuales son asociados con mal pronóstico, una respuesta parcial a la quimioterapia y falta actual de terapias dirigidas.<sup>16</sup>

En el caso de los carcinomas triple negativos de origen desconocido se ha encontrado que GCDFP-15 es positiva en un 18.2%, mientras Mamoglobina sólo en un 9.1 %, es decir, estos marcadores se expresan en carcinomas de glándula mamaria pierden su sensibilidad y especificidad en un carcinoma con inmunofenotipo triple negativo.<sup>17</sup>

Particularmente, en una investigación por parte del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, se describió como el marcador de inmunohistoquímica, GATA3 puede

ser particularmente útil como marcador de carcinoma de mama metastásico, especialmente carcinomas triple-negativos y metaplásicos, que carecen de marcadores específicos de origen mamario. Finalmente, el etiquetado GA TA3 puede ayudar a distinguir el carcinoma metaplásico de los tumores filoides malignos. <sup>18</sup>

En si el marcador de inmunohistoquímica GATA 3, es una proteína que pertenece a la familia GATA de factores de transcripción. Su rol principal es la regulación de la diferenciación del epitelio luminal de la glándula mamaria, además tiene papel importante en el desarrollo de los linfocitos T, las células epiteliales tímicas, el tejido adiposo, riñón, sistema simpático y folículos pilosos . Parte del efecto antiproliferativo de GATA 3 puede deberse a la inhibición de la fascina, una proteína con propiedades prometastásicas, que en algunos estudios, se ha documentado una relación inversa en su coexpresión. Aproximadamente un 10% de los cánceres de mama presentan mutación en GAT A3 en las neoplasias de mama. Aunado a esto, se ha vinculado positivamente su coexpresión con el receptor de estrógenos con el tipo molecular Luminal A, resistencia a la quimioterapia, inhibición de crecimiento tumoral y mejor pronóstico. <sup>19</sup>

En cuanto a lo referido de la expresión de SOX-10 en carcinomas de mama triple negativos, es importante mencionar que es un factor de transcripción que ayuda a mediar la diferenciación de las células que derivan de la cresta neural. Este marcador suele ser utilizado de forma rutinaria para el diagnóstico de melanomas. A la fecha se ha encontrado una utilidad distinta de este marcador para el diagnóstico de carcinomas triple negativos de mama y metaplásicos. <sup>20</sup>

Ya hablando en algo relacionado directamente con nuestro estudio, una investigación en población americana, por parte del mismo hospital y autor, que la investigación anterior , se encontró que el carcinoma de mama debe considerarse en el diagnóstico diferencial de melanoma para una neoplasia maligna metastásica positiva con para S100 y Sox10 positiva, así mismo que la expresión de Sox10 en

los tipos de carcinomas triple-negativos y metaplásicos de tipo basal, apoyan el concepto de que estas neoplasias muestran una diferenciación mioepitelial.<sup>21</sup>

Existe un artículo publicado por la Universidad de Northwestern, en donde se usan ambos marcadores y se comparan con respecto al carcinoma de glándula mamaria triple negativo. En este estudio concluyeron que el marcador SOX10 fue positivo en un mayor porcentaje de estos tumores, presentando una fuerte positividad difusa en comparación con los marcadores de mama comúnmente utilizados como la mamoglobina, GCDFP-15 y GATA3. Estos resultados sugieren que SOX10 podría ser útil cuando se incluye en un panel de marcadores para diagnosticar carcinomas triples negativos de carcinoma de mama, especialmente en el contexto de la enfermedad metastásica.<sup>22, 23</sup>

## **Capítulo III**

### **3.- Justificación.**

La originalidad de nuestro proyecto es que la población que se está analizando es mexicana, que si se compara con el resto del mundo tiene más riesgo de presentar carcinomas de glándula mamaria triple negativo. Así mismo, ambos marcadores se comparan para ver si se expresan tanto en el tejido con carcinoma como en su metástasis en una población por primera vez mexicana y por ende latina, cosa que jamás se ha publicado.

Así mismo no hay un artículo ya publicado en el que se compare ambos marcadores en una misma investigación con población latina.

Con el proyecto se podrá contribuir al tener los resultados y ver si ambos marcadores nos ayudan en un futuro para identificar la metástasis de forma pronta e iniciar el tratamiento adecuado y personalizado a cada paciente.

## **Capítulo IV**

### **4.- Hipótesis.**

Los marcadores GATA-3 y SOX-1 0 se detectarán de manera consistente en los carcinomas triples negativos de tejido mamario neoplásico y metastásico.

### **Hipótesis nula.**

Los marcadores GA TA-3 y SOX-1 0 no se detectarán de manera consistente en los carcinomas triples negativos de tejido mamario neoplásico y metastásico.



## **Capítulo V**

### **5.- Objetivo general.**

Determinar la expresión del marcador GATA3 y SOX 10 en los carcinomas triples negativos y en metastásicos.

### **Objetivos secundarios.**

Determinar el patrón de expresión y porcentaje de expresión de ambos marcadores de inmunohistoquímica en los carcinomas triples negativos y en sus metástasis.

## **Capítulo VI**

### **6.- Material y métodos.**

Características de la población:

#### **Criterios de inclusión:**

o Especímenes de tejido mamario que cuenten con:

1. Reporte anatomopatológico.
2. Bloque de parafina correspondiente.
3. Estudio de inmunohistoquímica y su reporte respectivo.

#### **Criterios de exclusión:**

o Especímenes de tejido mamario que muestren:

1. Tejido insuficiente para realizar estudio de inmunohistoquímica.
2. Defectos de fijación o en el procesamiento.

#### **Criterios de eliminación:**

Especímenes en donde el tejido no esté en las óptimas condiciones para llevar a cabo el estudio de inmunohistoquímica.

### **Búsqueda de pacientes y selección del material**

El lugar de referencia es de los Archivos del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", por medio de una búsqueda en el sistema electrónico Pathox, se recabaron todas las biopsias de tejido mamario neoplásico y metastásico que cuentan con estudio de inmunohistoquímica con triple negativo (Receptores de Estrógeno, Receptores de

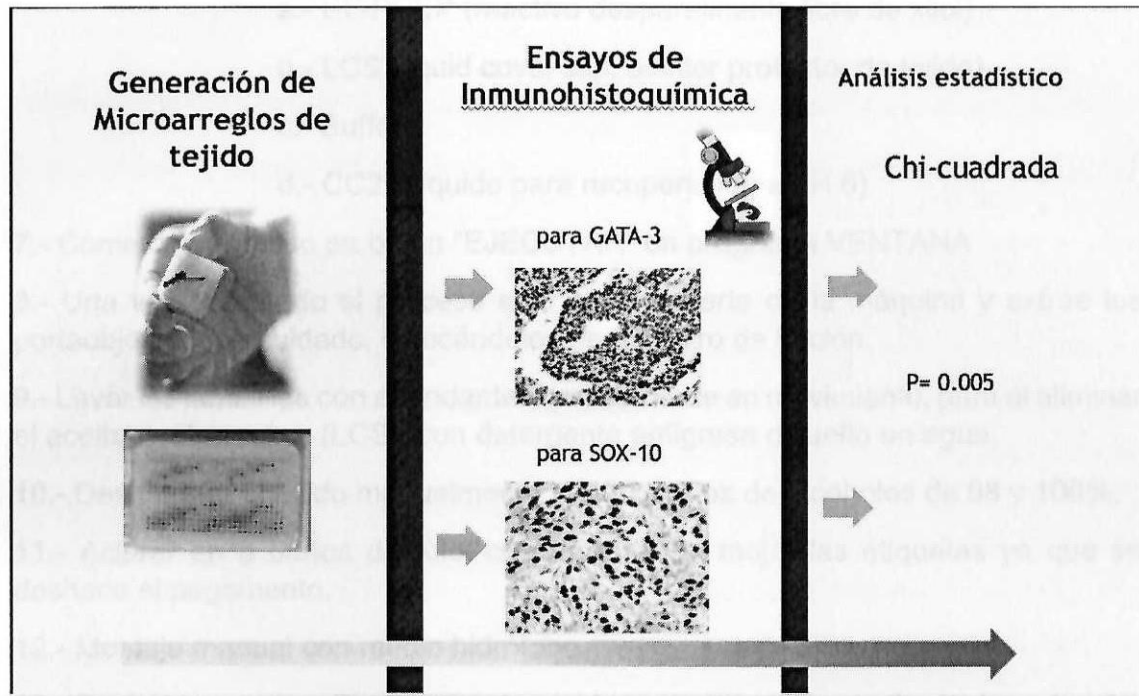
Progesterona y Her 2 Neu negativo) en un periodo comprendido del 01/01/2012 al 30/06/2017).

Extracción de muestras embebidas en parafina (Figura 6 ):

1. Usar un bisturí, eliminar el exceso de parafina del bloque de muestra.
2. Obtener una biopsia por medio de un punch (sacabocado) de 0.3 x0.3 cm, de la región tumoral, checando previamente con la laminilla teñida con Hematoxilina y Eosina, la zona tumoral del espécimen previamente identificado con el correcto nombre del paciente y con reporte histológico de carcinoma de glándula mamaria con un inmunofenotipo triple negativo.
3. Colocar cada una de las biopsias previamente identificadas en un recipiente para posteriormente utilizarlas para realizar el microarreglo.
4. Una vez que cada una de las biopsias, se le haya realizado el sacabocado, utilizar un plano para colocar en un extremo del microarreglo los controles, uno negativo y uno positivo para cada microarreglo que sirva como base de una guía para identificar el plano de cada muestra.
5. Realizar el microarreglo, colocando 5 biopsias primarias con su metastasis en cada bloque de parafina, para tener un total de 13 bloques de parafina con 55 muestras.
6. Realizar una seccion de 3 a 5 micras para teñirse despues con la técnica de Hematoxilina y Eosina, para revisar que la muestra este completa y no se haya perdido material, previo a la relaización de la inmunohistoquímica.
7. Se pasaran los bloques de parafina! al personal de técnicas especiales para la realización de inmunhistoquímica para Gata 3 y Sox 1 0 a cada muestra.

11.

**Figura 6.- Esquema de realización de estudio**



**Realización de la técnica de Inmunohistoquímica por medio de inmunostainer:** 1.- El personal del área de técnicas especiales, en este caso realizará nuevos cortes cada bloque del microarreglo de grosor de 3 a 5 micras en portaobjetos con carga positiva. Se deja secar a 60° grados por 1 hora o a 37° grados por toda la noche.

2.- Se generan etiquetas con el número de bloque del microarreglo previamente asignado. Además se genera un nuevo código de barras que indicará a la máquina qué protocolo debe seguir.

3.- Orientar y pegar las etiquetas en la zona esmerilada procurando que quede centrada y alineada con los bordes.

4.- Abrir la compuerta de la máquina y colocar los portaobjetos. Debe contar el total de láminas ya que al ejecutar el programa, se preguntará este número. Posteriormente, cerrar la compuerta.

5.- Colocar los reactivos necesarios:

a.- Kit de revelado libre de biotina

b.- Kit de contraste

c.- Anticuerpo GATA 3 (Dilución 1: 100 Marca Dako) y Sox 1 0 (Santa Cruz dilución 1 :200)

- 6.- Asegurarse que los líquidos necesarios para el proceso estén a nivel aceptado: a.-  
EZ-PREP (reactivo desparafinante libre de xilol)  
b.- LCS (liquid cover slip, aceite protector de tejido)  
c.- Buffer  
d.- CC2 (Líquido para recuperación a pH 6)
- 7.- Comenzar proceso en botón "EJECUTAR" en programa VENTANA
- 8.- Una vez terminado el proceso abrir la compuerta de la máquina y extraer los portaobjetos, con cuidado, colocándolos en un carro de tinción.
- 9.- Lavar las laminillas con abundante agua corriente en movimiento, para eliminar el aceite que cubre (LCS), con detergente antigrasa disuelto en agua.
- 10.- Deshidratar el tejido manualmente en dos baños de alcoholes de 98 y 100%. 11.-  
Aclarar en 3 baños de Xilol cuidando de no mojar las etiquetas ya que se deshace el pegamento.
- 12.- Montaje manual con medio hidrófobo.
- 13.- Posteriormente, aplicar contraste con hematoxilina durante 3 minutos y lavar en agua corriente por 1 minuto y montarlo con medio hidrófobo.

### **Interpretación de resultados:**

Por medio de un microscopio óptico, y con el apoyo en este caso de la maestra titular del proyecto, se analizarán los resultados de los microarreglos ya teñidos por medio de inmunohistoquímica con GATA 3 y SOX 10.

Ambos marcadores para considerarse como positivos, la tinción debe ser nuclear en las células tumorales del tejido analizado, tanto en el tumor principal como en su respectiva metástasis.

Siempre antes de realizar la valoración en cada tejido, se debe valorar la tinción en el tejido como control positivo y en el control negativo. Se debe reportar si están positivos o negativos cada caso previamente identificado y reportarse en una tabla de excel.

### **Análisis de resultados**

Los resultados se reportaron en tablas de contingencia, frecuencias y porcentajes. Los porcentajes de positividad de ambos marcadores para los dos grupos (casos de glándula mamaria metastásicos triples negativos y carcinomas de glándula mamaria triple negativos primarios) se analizarán estadísticamente con la prueba de chi cuadrada, considerándose un valor de  **$P < 0.05$**  como estadísticamente significativo. Así mismo comparar los casos positivos con la tinción de GATA 3 con los casos de SOX 10, para establecer si alguno es mejor sobre el otro tanto en los casos primarios y en los casos con metástasis.

## Capítulo VII

### 7.- Resultados

De la base de datos, el sistema arrojó más de 3000 carcinomas de glándula mamaria, dentro del periodo comprendido del 01/01/2012 al 30/06/2017, sin embargo, de esos 1200 presentaban inmunofenotipo triple negativo ya comprobado por el departamento molecular de nuestro hospital. De los casos reportados, sólo 55 casos contaban con el material adecuado para la realización de inmunohistoquímica.

De los casos seleccionados, al momento de realizar las biopsias por sacabocados, se realizaron un total de 13 microarreglos, cada uno con su control positivo y negativo. Se eliminaron 3 casos por pérdida del tejido debido a su escasez durante la realización de la Inmunohistoquímica.

De los 55 casos, el 100% de los pacientes fueron del sexo femenino. La edad promedio de las pacientes es de 50 años, con una edad mínima de 25 años y la paciente de mayor edad de 88 años. En la Figura 7, se presenta una tabla con la distribución de edades del estudio.

**Figura 7.-Tabla de edad de las pacientes**



13.

A nivel histológico la mayoría de los casos correspondían a carcinomas de tipo ductal infiltrante de alto grado, y basaloideos, en menor medida se presentaron casos con variedad lobulillar infiltrante de alto grado de aspecto pleomórfico y en cuanto a variedad histologicas especiales del carcinomas ductal, la micropapilar predominaba.

Al momento de realizar una comparación por medio de la chi cuadrada con el tejido tumoral primario y su respectiva metástasis con el marcador de inmunohistoquímica de GATA 3, 37 casos fueron positivos para la tinción dando una P de 0.000, por ende siendo un resultado significativo. En la figura 8, se desglosa de forma más amplica cada resultado de ambas comparaciones.

**Figura 8.- Tabla de comparación de Gata 3 en tejido tumoral y su respectiva metástasis**

TABLA COMPARACIÓN DE EXPRESEIÓ DE GATA- 3 EN TEJIDO TUMORAL Y SU METÁSTASIS					
Tejido Tumoral con GATA-3	Positivo	Tejido Metastásico GATA-3		Total	
		Positivo	Negativo		
	Negativo	Recuento	37	2	39
		% dentro de metástasis Gata-3	94.9%	15.4%	75.0%
Total	Negativo	Recuento	2	11	13
		% dentro de metástasis Gata-3	5.1%	84.6%	25.0%
	Total	Recuento	39	13	52
		% dentro de metástasis Gata-3	100.0%	100.0%	100.0%

**p =0.000**

Los resultados de la comparación del marcador de inmunohistoquímica de SOX 10, en el tejido tumoral del primario y su respectiva metástasis, 25 casos resultaron positivos con una P de 0.000, lo cual nos revela que es un resultados estadísticamente significativo. En la figura 9, se presenta el resultado de la prueba estadística del este marcador.



15.

**Figura 9.- Tabla de comparación de SOX 10 en tejido tumoral y su respectiva metástasis**

TABLA COMPARACIÓN DE EXPRESEIÓN DE SOX-10 EN TEJIDO TUMORAL Y SU METÁSTASIS					
Tejido tumoral con SOX- 10	Positivo	Recuento	Tejido Metastásico con SOX-10		Total
			Positivo	Negativo	
	Negativo	% dentro de metástasis x10	25	4	29
		% dentro de metástasis x10	92.6%	16.0%	55.8%
Total	Negativo	Recuento	2	21	23
		% dentro de metástasis x10	7.4%	84.0%	44.2%
	Total	Recuento	27	25	52
		% dentro de metástasis x10	100.0%	100.0%	100.0%

**p =0.000**

Cuando se trató de comparar la tinción de ambos marcadores de inmunohistoquímica tanto de GATA 3 como SOX 10, en el tejido tumoral primario de glándula mamaria, los casos positivo fueron 21 , mientras los negativos fueron 18, con una P de 0.695, la cual revela que cuando se comparan ambos en el tejido tumoral primario no es estadísticamente significativo y por ende no es posible establecer si el uso de ambos ayuda a identificar el tumor de mama de forma consistente. En la Figura 1 0, se ilustra de forma más completa los resultados.

16.

**Figura 10.- Tabla de comparación de Gata 3 y SOX 10 en tejido tumoral primario**

TABLA DE COMPARACIÓN DE EXPRESIÓN DE GATA-3 Y SOX-10 EN EL TEJIDO TUMORAL PRIMARIO					
Tumor con GATA 3	Positivo	Recuento	TUMOR CON SOX 10		Total
			Positivo	Negativo	
	Negativo	% dentro de tumor sox10	21	18	39
			72.4%	78.3%	75.0%
Total	Recuento	%	8	5	13
			27.6%	21.7%	25.0%
Total	Recuento	%	29	23	52
			100.0%	100.0%	100.0%

**p =0.695**

Cuando se trato de compara la tinción de ambos marcadores de inmunohistoquímica tanto de GATA 3 como SOX 10, en el tejido tumoral metastasico de glándula mamaria con inmunofenotipo triple negativo, los casos positivos fueron 18 , mientras los negativos fueron 21, con una P de 0.473, la cual revela que cuando se comparan ambos en el tejido tumoral metastasico no es estadisticamente significativo y por ende no es posible establecer si el uso de ambos ayuda a identificar el tumor de mama metastasico de forma consistente. En la Figura 11, se ilustra de forma más completa los resultados.

17.

**Figura 11.- Tabla de comparación de expresión de GATA-3 y SOX 10 en tejido tumoral metastásico**

TABLA DE COMPARACIÓN DE EXPRESIÓN DE GATA-3 Y SOX-10 EN EL TEJIDO TUMORAL METASTÁSICO					
Metástasis con GATA 3	Positivo	Recuento	Metástasis con SOX 10		Total
			Positivo	Negativo	
	Negativo	% dentro de metástasis x10	18	21	39
			66.7%	84.0%	75.0%
Total	Negativo	Recuento	9	4	13
		% dentro de metástasis x10	33.3%	16.0%	25.0%
Total		Recuento	27	25	52
		% dentro de metástasis x10	100.0%	100.0%	100.0%

**p =0.473**

## Capítulo VIII

### 8.- Discusión

Los cánceres de mama triple negativos (CMTN) a menudo son neoplasmas agresivos que están pobremente diferenciados, lo que confirma que una metástasis es un desafío de CMTN. Muchos marcadores de mama inmunohistoquímicos (IHC) son específicos pero no sensibles, particularmente en los TNBC.<sup>23</sup>

La edad de presentación media en nuestra población fue ligeramente mayor a la reportada en la literatura. De acuerdo a Bauer et al. el carcinoma triple negativo de mama afecta principalmente a mujeres jóvenes menores de 40 años con un odds ratio 1.53. Al igual que la literatura, el carcinoma de mama triple negativo se presenta más en mujeres que en hombre. (Plasilova et al.)<sup>24</sup>

La familia GATA de factores de transcripción de unión con dedos de zinc regula la determinación del linaje y la diferenciación de muchos tipos de tejidos, incluida la glándula mamaria. GATA3 juega un papel integral en la diferenciación de las células epiteliales luminales de la mama y en la morfogénesis de la mama normal.<sup>25</sup>

Como se mencionó anteriormente, los informes de expresión de GATA3 en carcinomas de mama ER-negativos oscilaron entre el 5% y el 16%. En un estudio reportado (Cimino-Mathews, 2014), tiene el porcentaje de positividad más alto reportado de aproximadamente 50%. Mientras nuestro estudio presentó en los primarios de mama una positividad mucho mayor con el casi 90%, sin embargo, hay que tomar en cuenta que los casos fueron muchos menores que en el estudio anterior mencionado.<sup>26</sup>

Cabe mencionar que se necesitan más estudios para comprender completamente el papel de GATA3 en carcinomas de mama, particularmente en los diferentes subtipos moleculares. La expresión de GATA3 se mantiene en tumores triples negativos de mama primarios e incluso en metástasis de cánceres luminales en los que se pierde la expresión de ER, lo que sugiere que al menos en algunos

carcinomas de mama, la expresión de GATA3 se disocia de la expresión y la señalización de ER. Esto no debería sorprender, dado que GATA3 se expresa constantemente en carcinomas uroteliales que son ER negativos.<sup>27</sup>

Mientras tanto, el marcador SOX10 es un factor de transcripción nuclear que se utiliza principalmente en el diagnóstico de tumores neuroectodérmicos, pero que también se ha demostrado que se expresa en el tejido mamario benigno y en algunos cánceres de mama-<sup>28</sup>

En un estudio por Peevey, 2015, se encontró que en general, SOX10 fue positivo en el 59% de los tumores triple negativos de cáncer de mama y mostró un fuerte patrón de tinción difusa en el 50%, mientras en nuestra población la positividad fue en un 90%, sin embargo, la población es menor al estudio realizado. Estos resultados sugieren que SOX10 podría ser útil cuando se incluye en un panel de marcadores para diagnosticar CMTN, especialmente en el contexto de una enfermedad metastásica.<sup>29</sup>

## Capítulo IX

### 9- Conclusión.

Nuestra hipótesis acerca de los marcadores GATA-3 y SOX-1 O se detectaron de manera consistente en los carcinomas triples negativos de tejido mamario neoplásico y su metastásis.

La expresión de GATA3 y SOX 10, se mantiene en los tumores primarios e incluso en metástasis de cánceres triple negativos en los que se pierde la expresión de ER, lo que sugiere que al menos en algunos carcinomas de mama, la expresión de GATA3 se disocia de la expresión y señalización de ER.

Tanto GATA3 como SOX 10 pueden ser particularmente útiles como marcadores para apoyar el diagnóstico de carcinoma de mama en la evaluación de una metástasis de origen primario desconocido.

En resumen, la expresión de GATA3 se mantiene abrumadoramente entre carcinomas primarios y metastásicos coincidentes en enfermedad metastásica temprana y terminal. Mientras, que el marcador de SOX1 O podría ser útil cuando se incluye en un panel de marcadores para diagnosticar tumores triples negativos de mama, especialmente en el contexto de una enfermedad metastásica.

## Capítulo X

### 1 O. - Bibliografía.

1. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Cubo de defunciones 2012. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <http://pda.salud.gob.mx/cubos/cmortalidad2012.html>
2. Recuperado del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. "Estadísticas a Propósito del día de Muertos (2 de Noviembre)". Elaborado el 30 de octubre del 2017. [http://www.inegi.org .mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017 \\_ Nal. pd](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf)
3. Clinical Staging of Breast Cancer tomado de la página de Cancer staging fact sheet. National Cancer Institute website. Revisado en la página del internet el 1 de Diciembre del 2017: [www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging)
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Last accessed October 13, 2017. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>
5. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149-154.
6. Romero-Utrilla A, Osuna-Ramos JF, Candadedo-Gonzalez F., RamirezZepeda MG., Peñuelas JE. Cáncer de Mama: Entidad Patológica de Biología Heterogénea. *Arch Salud Sin*. 2014. Vol. 8 No. 3 (109-116)
7. Elston CW, Ellis 10. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.
8. Weigelt B., Peterse J.L., Van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2005 Aug;5(8):591-602.
9. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20): 1938-48
10. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ., Mammaglobin vs GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jan;127(1):103-1.
11. Krings G, Nystrom M, Mehdi I, Vohra P, Chen YY. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. *Hum. Pathol*. 2014; 45; 2225-2232.

12. Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Illei PB et al. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Hum. Pathol.* 2013; 44; 1341-1349.
13. Ordonez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol.* 2013;20:352-360.
- 14.
15. Morris SR, Carey LA (2007) Gene Expression profiling in Breast Cancer. *Curr Opin Oncol* 19:547-551
16. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492-2502.
17. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple negative breast cancer. *Oncology* .2008; 22( 11 ): 1233-43
18. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins S, Weidhaas J, et al. Recidiva locoregional y metastasis a distancia en gestión conservadora triple negativo etapa inicial de cáncer de mama. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5652- 5657
19. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ., Mammaglobin vs GCDPF-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol.* 2007 Jan;127(1):103-1
20. *Türk Patoloji Derg.* 2014;30(1 ): 18-22. doi: 10.5146/tjpath.2013.01202. E pub 2013 Nov 7.
21. Krings G, Nystrom M, Mehdi I, Vohra P, Chen YY. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. *Hum. Pathol.* 2014; 45; 2225-2232.
22. Ordonez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol.* 2013;20:352-360.
23. Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Elwood H, et al. Neural crest transcription factor Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas'. *Human pathology.* 2013;44(6):959-965.
24. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. 2007. *Cancer* 109(9):1721-1728.
25. Breast Cancer in Men Biologically Different Than Breast Cancer in Women revisado de la página y elaborado en Marzo del 2016. <http://www.breastcancer.org/research-news/male-bc-differs-biologically-from-female>
26. Plasilova, Magdalena L. et al. "Features of Triple-Negative Breast Cancer: Analysis of 38,813 Cases from the National Cancer Database." Ed. Hisashi Oshiro. *Medicine* 95.35 (2016).
27. Cimino-Mathews, A., Subhawong, A. P., Illei, P. B., Sharma, R., Halushka, M. K., Vang, R., Argani, P. (2013). GATA3 expression in breast carcinoma: Utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Human Pathology*, 44(7), 1341-1349.
28. Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Elwood H, Warzecha HN, Sharma R, Park BH, Taube JM, Illei PB, Argani P. Neural crest transcription factor



- Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas. *Hum Pathol.* 2013 Jun;44(6):959-65.
29. Peevey J, Sumpter I, Paintal A, Laskin W, Sullivan M. SOX10 Is a Useful Marker for Triple Negative Breast Cancer. *American Journal of Clinical Pathology.* October 2015. Volume 144, Issue suppl\_2, 1.299

## **Capítulo XI**

### **Resumen autobiográfico**

La tesista, Bárbara Sáenz Ibarra, es una alumna de cuarto año terminando su residencia en Anatomía Patológica y Citopatología en el Hospital Universitario "José Eleuterio González", anteriormente estudió su carrera de Médico Cirujano y Partero en la Universidad de Monterrey con beca por sus excelentes calificaciones.

Se ha desempeñado como una gran profesionalista y ser humano en las áreas de las ciencias de la salud, y buscando siempre dar un esfuerzo extra.

Ha publicado alrededor de cuatro artículos científicos en revistas con impacto nacional e internacional.

Y actualmente busca realizar una subespecialidad en el área de Dermatopatología y posteriormente en Neuropatología.